



**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK VALERIAN PADA
TIKUS WISTAR :
Studi Terhadap Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit**

*SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF VALERIANA EXTRACT ON WISTAR RAT :
Study of Hemoglobin and Erythrocyte Index*

ARTIKEL ILMIAH

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ASRI RAGIL KEMUNING
G2A 006 026**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
TAHUN 2010**

**UJI TOKSISITAS SUBKRONIS EKSTRAK VALERIAN PADA
TIKUS WISTAR :
Studi Terhadap Kadar Hemoglobin dan Indeks Eritrosit**

Asri Ragil Kemuning¹, Neni Susilaningsih²

ABSTRAK

Latar Belakang : Valerian (*Valeriana officinalis*) adalah salah satu tanaman obat suplemen antiinsomnia. Salah satu kandungannya yaitu isovalerate dapat menurunkan pluripoten *hematopoietic stem cell*. Kandungan lainnya berupa tannin dapat menghambat absorpsi besi sehingga menurunkan jumlah hemoglobin dalam darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak valerian subkronis terhadap kadar hemoglobin dan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC) tikus wistar.

Metode : Penelitian eksperimental dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design*. Sampel berupa 20 ekor tikus wistar yang dibagi menjadi 1 kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak dilakukan secara per oral melalui sonde pada hari ke-8 setelah sebelumnya diadaptasi. K disonde aquades. P1 diberi ekstrak valerian 9 mg/tikus, P2 18 mg/tikus, dan P3 36 mg/tikus. Setelah 3 bulan dilakukan pengambilan darah dari jantung kemudian diperiksa kadar hemoglobin dan indeks eritrosit dengan *automated hematology analyzer*.

Hasil : Hasil uji beda kadar hemoglobin dan indeks eritrosit tidak didapatkan perbedaan bermakna antar kelompok, yaitu kadar hemoglobin dengan $p = 0,108$; MCV dengan $p = 0,868$; MCH dengan $p = 0,334$; MCHC dengan $p = 0,457$.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak valerian subkronis tidak memberikan pengaruh terhadap kadar hemoglobin dan indeks eritrosit

Kata kunci : Valerian, *Valeriana officinalis*, hemoglobin, indeks eritrosit

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

**SUBCHRONIC TOXICITY TEST OF VALERIANA EXTRACT
ON WISTAR RAT :
Study of Hemoglobin and Erythrocyte Index**

ABSTRACT

Background : Valerian (*Valeriana officinalis*) is one of medicinal herb antiinsomnia supplement. One of valerian content is isovalerate, it shows that this substance decrease pluripoten hematopoietic stem cell. Furthermore, another content is tannin which can obstruct iron absorption who will decrease quantity of hemoglobin in blood. Objective of this research is to find effect of an addition of subchronic valerian extract towards hemoglobin and eritrosit index (MCV, MCH, MCHC) on wistar rat.

Methods : Experimental research with Post Test Only Controlled Group Design. Sample are 20 wistar rat divided into 1 control group and 3 treatment group. Extract addition is by oral by sonde in the 8th day as adapted before. K was given aquades. P1 was given a valerian extract 9mg/rat, P2 was given 18mg/rat, and P3 was given 36mg/kgBB. Hemoglobin content and eritrosit index is being checked by automated hematology analyzer, after 3 months of heart blood taking.

Result : The results of comparative test was obtained and there is no differences between the group. Hemoglobin with $p=0,108$; MCV $p=0,868$; MCHC $p=0,457$; MCH $p=0,334$.

Conclusion: An addition of sub chronic valerian extract do not effected to hemoglobin and eritrosit index.

Key words : Valerian, *Valeriana officinalis*, hemoglobin, erythrocyte index

PENDAHULUAN

Sulit tidur atau yang lebih sering kita kenal dengan istilah insomnia merupakan gangguan yang dapat dialami oleh semua lapisan masyarakat pada setiap tingkatan umur. Saat ini pengobatan herbal alami yang diharapkan lebih aman menjadi pilihan bagi mereka yang terkena insomnia. Valerian (*Valeriana officinalis*) adalah salah satu tanaman obat yang telah mendapat persetujuan dari FDA (*Food and Drug Administration*) sebagai suplemen antiinsomnia.¹⁻³ Selain pemanfaatan efek sedatif dari valerian, tanaman ini juga digunakan sebagai anticemas, spasmolitik, dismenorea, dan antikonvulsan walaupun penelitian mengenai efek-efek ini masih jarang.^{4,5}

Penelitian-penelitian sebelumnya menyebutkan bahwa konsumsi tannin sebagai salah satu kandungan valerian dapat menurunkan kadar hemoglobin dan hematokrit dalam darah. Setiap peningkatan 1 mg asupan tannin akan menurunkan kadar hemoglobin sebesar 0,0004 g/dl. Hal ini dikarenakan tannin dapat menghambat absorpsi besi.⁶⁻⁸

Penelitian lain mengenai kandungan valerian yaitu isovalerate menunjukkan bahwa zat ini menurunkan pluripoten hematopoietic stem cell (CFU-S) yang merupakan sel progenitor sumber eritropoiesis.^{3,9}

Berdasarkan uraian di atas, maka dapat dirumuskan masalah yaitu apakah ada pengaruh pemberian subkronis ekstrak valerian terhadap kadar hemoglobin dan indeks eritrosit (*Mean Corpuscular Volume, Mean Corpuscular Hemoglobin, maupun Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) darah tikus wistar?

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian subkronis ekstrak valerian dengan dosis bertingkat terhadap kadar hemoglobin (Hb) dan indeks eritrosit darah tikus wistar.

METODE

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro selama enam bulan. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post Test-Only Controlled Group Design*. Populasi

penelitian adalah tikus wistar jantan yang diperoleh dari Unit Pemeliharaan Hewan Percobaan (UPHP) Yogyakarta usia 2-3 bulan, berat badan 200-300 gram.

Tikus wistar yang digunakan sebanyak 20 ekor yang diadaptasi terlebih dahulu selama 1 minggu sebelum perlakuan dengan dikandangkan dan diberi ransum pakan standar dan minum secara *ad libitum*. Sampel kemudian dibagi secara acak menjadi 4 kelompok perlakuan yang masing – masing terdiri dari 5 ekor tikus yaitu kelompok kontrol (K) yang hanya diberi aquades, perlakuan 1 (P1) yang diberi ekstrak valerian dengan dosis 9 mg/hari, perlakuan 2 (P2) 18 mg/hari, dan perlakuan 3 (P3) dengan 36 mg/hari.

Pemberian ekstrak valerian (*Valeriana officinalis*) untuk kelompok perlakuan dan aquades untuk kelompok kontrol dilakukan melalui sonde selama tiga bulan. Setelah perlakuan, darah diambil dari jantung tikus untuk diperiksa kadar hemoglobin dan indeks eritrosit di laboratorium Cito dengan menggunakan *automated hematology analyzer*.

Data yang diperoleh dari empat kelompok diproses dengan menggunakan program komputer *SPSS for Windows*. Uji normalitas data menggunakan uji *Saphiro-Wilk*. Data dengan sebaran normal diteruskan dengan uji parametrik *One Way Anova*. Data yang sebarannya tidak normal, diteruskan dengan uji non parametrik *Kruskal-Wallis*.

HASIL

Selama berlangsungnya penelitian, dari 20 ekor tikus tidak terdapat satu ekor tikus pun yang mati, dan tidak ada tikus yang masuk kriteria eksklusi sehingga semua tikus memenuhi syarat masuk sebagai sampel penelitian.

Data yang diperoleh dari pengukuran kadar hemoglobin dan indeks eritrosit setelah perlakuan di Laboratorium *CITO* diolah dengan program komputer *SPSS for Windows*. Tabel 2-4 menampilkan ukuran pemusatan dan penyebaran dari kadar hemoglobin dan indeks eritrosit (MCV, MCH, MCHC). Distribusi data diuji menggunakan uji *Saphiro-Wilk* dan didapatkan distribusi data tidak normal pada hasil pengukuran kadar MCH.

Tabel 1. Rerata kadar hemoglobin

Kelompok Perlakuan	Nilai kadar hemoglobin	
	Mean	SD
Kontrol	9,50	1,958
Perlakuan 1	11,78	1,734
Perlakuan 2	12,04	2,075
Perlakuan 3	11,92	1,084

Tabel 2. Rerata kadar MCV

Kelompok Perlakuan	Nilai kadar MCV	
	Mean	SD
Kontrol	61,04	2,611
Perlakuan 1	60,38	1,916
Perlakuan 2	60,98	1,532
Perlakuan 3	60,24	1,087

Tabel 3. Rerata kadar MCHC

Kelompok Perlakuan	Nilai kadar MCHC	
	Mean	SD
Kontrol	29,24	5,786
Perlakuan 1	30,14	5,454
Perlakuan 2	32,68	0,769
Perlakuan 3	32,48	0,589

Tabel 4. Median, nilai minimum maksimum kadar MCH

Kelompok Perlakuan	Nilai kadar MCH		
	Median	Minimum	Maksimum
Kontrol	19,00	11,9	19,8
Perlakuan 1	20,00	13,1	20,5
Perlakuan 2	19,90	19,0	20,2
Perlakuan 3	19,80	19,2	19,9

Berdasarkan hasil analisa deskriptif, data dibandingkan dengan nilai normal pada tikus untuk masing-masing variabel. Nilai normal hemoglobin tikus jantan adalah 12,48-14,63 gr/dl; MCV 63,3-78,8 fL; MCH 18,2-21,3 pg ; MCHC 23-27%.^{10,11} Dari hasil tersebut didapatkan keadaan tikus wistar dengan kadar hemoglobin, MCV, MCHC dibawah batas normal dan kadar MCH normal untuk semua kelompok. Gambaran ini menunjukkan adanya anemia mikrositik normokromik.¹²

Test homogeneity of variances rerata kadar hemoglobin, MCV, dan MCHC didapatkan varians data yang sama ($p > 0,05$), karena semua syarat terpenuhi maka dilanjutkan dengan uji *One Way Anova*. Hasil uji *One Way Anova* didapatkan $p = 0,108$ untuk pengukuran kadar hemoglobin, MCV $p = 0,868$, dan hasil analisa MCHC $p = 0,457$. Hasil uji non parametrik *Kruskal Wallis* MCH didapatkan $p = 0,334$.

PEMBAHASAN

Valerian yang diberikan pada hewan percobaan secara oral akan memasuki traktus digestif menuju sistemik dan dapat mempengaruhi karakteristik hematologi. Perubahan ini dapat berupa peningkatan atau penurunan kadar sel darah. Valerian sama halnya dengan zat kimia lain dapat berpotensi toksik pada sel darah.^{13,14}

Sel hematopoietik dapat berespon terhadap berbagai sinyal atau stimulus. Stimulus tersebut terdiri dari sinyal ekstrinsik (hormon, faktor pertumbuhan,

sitokin) dan sinyal intrinsik (intrasel) yang mengindikasikan adanya paparan terhadap bahan toksik (radiasi pengion atau zat kimia toksik) atau kerusakan sel. Sinyal lainnya, seperti antigen dan kompleks imun serta komplemen dengan produk bakteri tertentu memberikan efek yang lebih spesifik terhadap sel hematopoietik.¹²

Evaluasi darah tepi dapat menunjang diagnosa ke arah kelainan hematologi. Pengukuran kadar hemoglobin (Hb) dan hematokrit (Ht) digunakan bersama untuk identifikasi adanya anemia. Idealnya untuk menilai anemia selain pengukuran kadar Hb dibutuhkan penilaian terhadap kapasitas oksigen, tapi pada praktiknya sulit menerapkan pemeriksaan ini dalam pemeriksaan darah rutin.¹⁵ Karena itu, pada pemeriksaan darah sering disertai dengan pengukuran indeks eritrosit yang mengarah pada sifat defek primer anemianya, pendekatan ini dapat juga menunjukkan kelainan yang mendasari sebelum terjadinya anemia yang jelas.¹⁶

Hasil uji statistik penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian valerian dengan berbagai konsentrasi pada tikus wistar jantan tidak memperlihatkan efek samping yang berarti terhadap kadar hemoglobin maupun indeks eritrosit (MCV, MCH, dan MCHC) tikus jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Penelitian sebelumnya oleh Hong menyebutkan bahwa isovalerate yang merupakan salah satu kandungan valerian dapat menurunkan pluripoten hematopoietic stem cells (CFU-S) dan granulocyte-macrophage progenitors (CFU_{GEMM}) pada pemberian dengan dosis 250 mg/kg tikus.^{9,17} Turunnya produksi sel progenitor eritopoiesis ini akan menurunkan jumlah produksi eritrosit dan menurunkan hemoglobin yang dihasilkan.¹⁸

Adriane Fugh-Berman dalam bukunya *The 5-minute herb and dietary supplement consult* menyebutkan pemberian valerian pada tikus dengan dosis 300 mg dan 600 mg per hari tidak menyebabkan perubahan pada berat badan, hematologi dan kimia darah tikus perlakuan.¹⁹ Pernyataan tersebut menunjang hasil penelitian ini yang menunjukkan valerian dosis bertingkat pada tiga kelompok perlakuan tidak memiliki perbedaan nilai hematologi dengan kelompok kontrol yang tidak diberikan valerian.

Valerian sama dengan kebanyakan tanaman lainnya, memiliki kandungan tannin, suatu substansi fenolik polimer yang mampu menyamak kulit atau mempresipitasi gelatin dari cairan, suatu sifat yang dikenal sebagai astringensi. Valerian mengandung 1,5 % tannin.²⁰ Tannin sendiri memiliki suatu substansi asam yang secara teoritis dapat mengganggu absorpsi kalsium, besi, magnesium, dan zinc. Mineral-mineral ini dapat membentuk suatu kompleks tidak larut dengan tannin dan membuat mineral-mineral ini oleh tubuh dijadikan substansi yang tidak bermanfaat dengan tingkatan tertentu, tergantung pada banyaknya tannin yang dikonsumsi dan kemampuan dari setiap individu dalam memberikan respon. Penelitian lebih lanjut masih diperlukan untuk memastikan mekanisme tannin dalam mengganggu absorpsi mineral.²¹

Besi merupakan zat yang dibutuhkan dalam pembentukan heme untuk menyusun hemoglobin. Gangguan dalam absorpsi besi seperti yang dapat diakibatkan oleh tannin akan mengakibatkan kurangnya besi dalam peredaran darah sehingga menurunkan jumlah hemoglobin.²²

Melihat hasil analisis deskriptif kadar hemoglobin dan indeks eritrosit, didapatkan kadar hemoglobin, MCV dan MCHC yang lebih rendah dari nilai normal dengan kadar MCH normal. Hal ini terjadi tidak hanya pada tikus perlakuan, tetapi juga terjadi pada kelompok kontrol. Hasil tersebut menunjukkan adanya anemia mikrositik normokromik.

Kadar MCV dan MCHC yang rendah dapat terjadi pada penyakit kronis seperti gagal ginjal dan anemia defisiensi besi. Pada penyakit kronis juga didapatkan kadar besi yang rendah di serum. Kekurangan besi akan mengganggu sintesis hemoglobin. Anemia pada gagal ginjal kronik disebabkan kegagalan ginjal dalam fungsi ekskresi dan endokrin. Akumulasi produk akhir metabolisme yang bersifat toksik merupakan salah satu mekanisme anemia. Kegagalan dalam ekskresi akan mengurangi waktu paruh eritrosit dan mensupresi aktivitas sumsum tulang.¹²

Hasil penelitian yang menunjukkan adanya anemia terjadi tidak hanya pada kelompok perlakuan, tetapi juga terjadi pada kelompok kontrol menunjukkan anemia yang terjadi bukan disebabkan karena pemberian valerian. Hal ini bisa

terjadi karena faktor makanan dan adanya stres yang terjadi pada tikus selama perlakuan.^{12,23}

SIMPULAN dan SARAN

Simpulan penelitian ini yaitu pemberian valerian dengan dosis 9, 18, 36 mg/tikus setiap hari selama tiga bulan tidak berpengaruh terhadap kadar hemoglobin dan indeks eritrosit (*Mean Corpuscular Volume, Mean Corpuscular Hemoglobin, Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*) tikus wistar.

Perlu adanya penelitian lanjutan dengan dilakukan pengambilan darah sebelum perlakuan dan pengambilan darah serial setiap 2-4 minggu dengan metode *pre and post controlled group design* agar dapat mengamati perubahan hematologi yang terjadi selama perlakuan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis ucapkan kepada PT. Jamu Borobudur yang mendukung penelitian ini, dr. Noor Wijayahadi yang turut membantu penelitian, serta seluruh pihak yang telah membantu.

DAFTAR PUSTAKA

1. Statistics by Country for Insomnia [homepage on the Internet]. c2003 [updated 2003 Nov 13 ; cited 2010 Jan 1]. Available from : <http://www.cureresearch.com/i/insomnia/stats-country.htm>
2. Ashar BH, Dobs AS. Clinical Trials for Herbal extracts In : Packer L, Ong CN, Halliwell B, editors. Herbal and traditional medicine : Molecular Aspect of Health. New York : Marcel Dekker, 2004 ; p. 64-65
3. Isetts BJ. Valerian. In : Tracy TS, Kingston RL, editors. Herbal Products : Toxicology and Clinical Pharmacology. New Jersey : Humana Press, 2007 ; p. 55-68
4. Hadley S, Petry J. Valerian. Am Fam Physician [serial online]. 2003 [cited 2010 Jan 18] ; 67:1755–8. Available from : American Academy of Family Physicians
5. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment Report on Valeriana officinalis L., Radix [homepage on the Internet]. c2007 [updated 2007 Nov 29 ; cited 2009 Nov 25]. Available from :

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/hmpc/valerianae_radix/16739106en.pdf

6. Sulaeman. Hubungan antara Tingkat Pengetahuan dengan Angka Kejadian Anemia Remaja Putri SMU N I Yogyakarta Tahun 2007 [homepage on the Internet]. c2009 [updated 2009 Feb 15 ; cited 2010 Jan 1]. Available from : <http://one.indoskripsi.com/judul-skripsi/ilmu-keperawatan/hubungan-antara-tingkat-pengetahuan-dengan-angka-kejadian-anemia>
7. Kaosar A, Kazuki S, Satoshi I, Hiroshi H. Reducing Effect of Ingesting Tannic Acid on the Absorption of Iron, but Not of Zinc, Copper and Manganese by Rats [homepage on the Internet]. c2003 [updated 2003 Nov 20; cited 2010 Jan 18]. Available from : http://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/68/3/68_584/_article
8. Tannins [homepage on the Internet]. No date [cited 2010 Jan 1]. Available from : http://www.herbs2000.com/h_menu/tannins.htm
9. Hong HL, Huff JE, Luster MI, Maronpot RR, Dieter MP, Hayes HT, et al. The Effects of Allyl Isovalerate on the Hematopoietic and Immunologic Systems in Rodents. [homepage on the Internet]. c1987 [updated 1987 Nov 6 ; cited 2010 Jan 17]. Available from : <http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/10/4/655>
10. Sulaksono, ME. Penentuan Nilai Rujukan Parameter Faal Hewan Percobaan sebagai Model Penyakit Manusia dan Hewan [homepage on the Internet]. c2002 [updated 2002 Des 12; cited 2010 Jul 22]. Available from : <http://digilib.itb.ac.id/gdl.php?mod=browse&op=read&id=jkpkbppk-gdl-res-1994-medhie-792-animal2cl>
11. Research Animal Resources. Guidelines for Collection of Blood from Experimental Animals [homepage on the Internet]. No date [cited 2010 Aug 17]. Available from : <http://www.ahc.umn.edu/rar/blood.html>
12. Hoffman R. Hematology : Basic Principles and Practice [monograph online]. Pennsylvania : Elsevier ; 2005 [cited 2010 Jan 18]. Available from : Net Library
13. Aisyah R, Listyawati S, Widiyani T. Efek Pemberian Natrium Siklamat Secara Oral Terhadap Karakteristik Hematologis Tikus Putih (*Rattus Norvegicus* L.) [homepage on the Internet]. c2003 [updated 2003 Oct; cited 2010 Jul 15]. Available from : <http://www.scribd.com/doc/13096859/b050212>
14. Klaassen CD, editor. Casaree and Doull's Toxicology : The Basic Science of Poisons Sixth Edition [monograph online]. USA : Th McGraw-Hill Companies, Inc ; 2001 [cited 2010 Jan 18]. Available from : Net Library
15. Lewis SM, Bain BJ, Bates I. Dacie and Lewis Practical Haematology [monograph online]. Philadelphia : Elsevier Ltd ; 2006 [cited 2010 Jan 18]. Available from : NetLibrary

16. Hoffbrand AV, Pettit JE, Moss PAH. Kapita Selekt Hematologi. Jakarta : EGC, 2005 ; p. 11-20
17. Al-Majed AA, Al-Yahya AA, Al-Bekairi AM, Al-Shabanah OA, Qureshi S. Studies on the cytological and biochemical effects of valerian in somatic and germ cells of Swiss albino mice . Pubmed [serial online]. 2006 [cited 2009 Des 4] ; 44(11):1830-7. Available from : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879905>
18. Mehta AB, Hoffbrand AV. Haematology at a Glance. London : Blackwell Science ; 2005 [cited 2010 Jan 18]. Available from : NetLibrary
19. Fugh-Berman A. The 5-Minute Herb and Dietary Supplement Clinical Consult [monograph online]. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins; 2003 [cited 2010 Jan 18]
20. Valeriana [homepage on the Internet]. No date [cited 2010 Jan 15] Available from : <http://www.henriettesherbal.com/eclectic/kings/valeriana.html>
21. Hawkins EB. And the Good Herb Taketh Away [homepage on the Internet]. No date [cited 2010 Jul 15]. Available form : http://www.chiro.org/nutrition/FULL/Good_Herb_Taketh_Away.shtml
22. Baron DN. Kapita Selekt Patologi Klinik. Jakarta : EGC, 1990 ; p.140-144
23. Hilman RS, Aukt KA, Rinder H. Hematology in Clinical Practice : A Guide to diagnose & Management. USA : Appleton & The McGraw Hall, 2005 ; p. 13-16